

IgA-Nephropathie

Die häufigste Glomerulonephritis-Form

Die Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) wurde erstmals 1968 von den Pariser Pathologen J. Berger und N. Hinglais beschrieben und als eigenständige Krankheitsentität erkannt [3]. Sie stellt insbesondere in der westlichen Welt die Glomerulonephritisform mit der höchsten Prävalenz dar. In Europa muss von 15–40 Neuerkrankungen pro Mio. Einwohner ausgegangen werden [3]. Da die Erkrankung schmerzfrei und oft ohne offensichtliche Symptome abläuft, bleibt sie häufig unerkannt. Die IgAN ist also meist ein Zufallsbefund, z. B. im Rahmen einer Hypertonieabklärung.

Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise im jungen Erwachsenenalter. Laborchemisch besteht häufig eine persistierende Mikrohämaturie, oft mit dem Nachweis einer glomerulären Erythrozyturie (Nachweis von Akanthozyten im Phasenkontrastmikroskop). Im Rahmen von Infekten der oberen Atemwege oder nach starken körperlichen Anstrengungen kann sich die IgAN auch als episodenhafte Makrohämaturie manifestieren. Daneben besteht eine Proteinurie unterschiedlichen Ausmaßes von subnephrotisch bis in den nephrotischen Bereich.

Diagnostisch entscheidend ist die Immunhistochemie der Nierenbiopsie. Ein akutes Nierenversagen wird bei der IgAN selten beobachtet. Bei bis zu 30% der Fälle kommt es über 10–20 Jahre zu einem langsamen Nierenfunktionsverlust. Die bestehenden therapeutischen Optionen ermöglichen eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses.

Epidemiologie und klinische Präsentation

Die IgAN ist eine als eigenständige Entität nicht sehr lange bekannte Erkrankung. Sie ist aber weltweit die häufigste Form der Glomerulonephritis [3, 4]. In Europa wird pro Jahr von 15–40 Neuerkrankungen pro Mio. Einwohner ausgegangen [3], die wahre Prävalenz der Erkrankung dürfte jedoch viel höher liegen. Die Erkrankung manifestiert sich meist im jüngeren Erwachsenenalter (16–35 Jahre) und vor allem bei Männern (Geschlechtsverhältnis 2:1–6:1).

Gehäuft zeigt sich eine episodenhafte Makrohämaturie, die in direktem zeitlichen Zusammenhang mit einer Infektion der oberen Atemwege oder im Rahmen starker körperlicher Anstrengungen auftritt (■ **Tab. 1**). Laborchemisch besteht typischerweise eine persistierende Mikrohämaturie, oft mit einer glomerulären Erythrozyturie (Akanthozyten, ■ **Abb. 1**). Zudem findet sich sehr oft auch eine Proteinurie unterschiedlichen Ausmaßes, von subnephrotisch bis hin zum nephrotischen Bereich (bei etwa 5% aller Patienten). Ein akutes Nierenversagen wird bei der IgAN selten beobachtet

(5–10% der Fälle). Zumeist handelt es sich aber um eine progressive Erkrankung [18] mit einem langsamen Nierenfunktionsverlust über 10–20 Jahre [9, 16].

Pathogenese

Beobachtungen an Patienten nach Nierentransplantation lassen den Schluss zu, dass die Entstehung der IgAN durch systemische Faktoren beeinflusst wird. Bei bis zu 35% der Patienten kommt es nach Transplantation eines gesunden Organs zu IgA-Ablagerungen im Transplantat. Wird hingegen eine Niere eines Spenders mit asymptomatischer IgAN in einen Empfänger mit terminaler Nierenerkrankung anderer Genese transplantiert, verschwinden die Ablagerungen in der Spenderniere schnell.

Es ist davon auszugehen, dass mehrere pathogenetische Faktoren für die Entstehung der IgAN verantwortlich sind. Im Fall der idiopathischen, mesangioproliferativen IgAN bestehen die mesangialen IgA-Ablagerungen aus polyklonalem IgA1. Das mesangial abgelagerte IgA stammt aus dem Knochenmark und nicht wie bisher vermutet aus den Schleimhäuten. Dementsprechend würde eine Ton-

Tab. 1 Klinische und laborchemische Merkmale der IgAN

Hämaturie	Mikrohämaturie: 60% der Patienten Makrohämaturie: 35% aller Patienten; gehäuft durch Infektionen, Beginn der Hämaturie 1–3 Tage nach Infektbeginn (wichtig zur Abgrenzung postinfektiöser Glomerulonephritiden, die erst mit 1–2 Wochen Latenz manifest werden)
Proteinurie	meist <3 g/d
Renale Funktionseinschränkung	Kreatininclearance <70 ml/min
Arterielle Hypertonie	20% aller Patienten
Seltene Manifestationen (<10% aller Patienten)	Nephrotisches Syndrom Rasch fortschreitende Glomerulonephritis Akutes Nierenversagen

sillektomie weder die Manifestation noch den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, obschon ein indirekter Effekt denkbar ist [15]. Eine Vielzahl von Beobachtungen zeigen, dass die IgAN mit einer Dysregulation der IgA₁-Synthese und dem IgA₁-Metabolismus (qualitative Störung) korreliert, was möglicherweise eine Antwort auf ein ubiquitäres Umgebungsantigen ist, dem der Patient chronisch ausgesetzt ist. Folgende Veränderungen in der IgA-Homöostase sind identifiziert worden:

- Das gesamte Plasma-IgA ist in bis zu 50% der Fälle erhöht (IgA₁>IgA₂).
- In einigen Fällen liegen zirkulierende IgA-haltige Immunkomplexe vor.
- Patienten mit IgAN haben erhöhte Konzentrationen von IgA-spezifischen B- und T-Lymphozyten nach einem oberen Atemwegsinfekt. Eine Antwort, die bei Gesunden sonst nicht beobachtet wird.

Diese Erkenntnisse suggerieren eine überschießende IgA-Antwort (quantitative Störung), welche die Reaktionskette zur Entstehung der IgAN aktiviert. Der entstehende glomeruläre Schaden erklärt sich als Folge einer Komplementaktivierung. Trotz intensiver Forschungen konnte bisher der zugrundeliegende Mechanismus für die glomeruläre IgA-Ablagerung noch nicht definiert werden. Weitere Mechanismen sind in **Abb. 2** dargestellt.

► Die Pathogenese der IgAN beinhaltet eine quantitativ und qualitativ veränderte IgA-Synthese

Die erhöhte Produktion von IgA reicht nicht aus, um eine IgAN hervorzurufen. Patienten mit IgA-produzierenden Myelomen oder mit HIV-Infektion weisen häufig deutlich erhöhte IgA-Serumspiegel auf, leiden aber nur selten an einer IgAN. In letzter Zeit haben sich daher immer mehr Studien mit der Störung des IgA-Moleküls als Faktor der Pathogenese dieser Erkrankung befasst. Offenbar liegt ein Defekt in der Galaktosylierung von IgA₁ vor, was zu einer vermehrten Ablagerung von IgA₁ führt. Dies legt nahe, dass Mesangialzellen einen Rezeptor für IgA₁ besitzen, der eine Spezifität für vermindert galaktosyliertes IgA₁

Nephrologe 2007 · 2:14–19 DOI 10.1007/s11560-006-0053-z
© Springer Medizin Verlag 2006

A. Corsenca · P. M. Ambühl

IgA-Nephropathie. Die häufigste Glomerulonephritis-Form

Zusammenfassung

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist die weltweit häufigste primäre Glomerulopathie. Meist manifestiert sie sich in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter als wiederkehrende Makrohämaturie (oft getriggert durch einen Infekt der oberen Atemwege bzw. starke körperliche Anstrengung) oder als persistierende Mikrohämaturie, milde Proteinurie, arterielle Hypertonie und/oder Niereninsuffizienz. Sie wird häufig zufällig diagnostiziert. Viele Fälle bleiben wahrscheinlich unentdeckt. In Autopsieserien wird häufig IgA in den Glomeruli nachgewiesen [3, 4], wobei es meist Ablagerungen sind ohne dass eine manifeste IgAN bestanden hat. Nahezu 30% der Patienten leiden an einer chronischen, langsam progredienten Niereninsuffizienz. Die

hauptsächlichen prognostischen Faktoren für die Progression der Nephropathie sind der Schweregrad der Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose, der Grad der Proteinurie und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Eine frühe Identifikation des Vorliegens von Risikofaktoren ist entscheidend, da durch gezielte therapeutische Maßnahmen das Fortschreiten der Niereninsuffizienz vermindert werden kann. Die Nierentransplantation ist trotz der Rezidivrate der IgAN (bis zu 40% innerhalb von 5 Jahren) eine gute Therapieoption.

Schlüsselwörter

Galaktosylierung · Niereninsuffizienz · Platelet-derived growth factor · ACE-Hemmer · Mesangiale Proliferation

IgA nephropathy. The most common form of glomerulonephritis

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis in the Western World. In the majority of cases, it manifests in adolescence or early adulthood as recurrent gross hematuria, frequently triggered by infections of the upper airways or after strenuous physical activity. Alternatively, it may present with persistent microhematuria and mild proteinuria, hypertension and/or renal insufficiency. Diagnosis of IgAN is often incidental and the majority of cases probably never come to medical attention. About 30% of patients suffer from chronic, slowly progressive renal failure. The predictors

for end-stage renal disease are renal impairment at the time of diagnosis, the degree of proteinuria, and arterial hypertension. Early identification of this risk group is of particular importance, since appropriate therapeutic measures may slow the progression to renal failure. Despite the recurrence in up to 50% of renal allografts within 5 years, renal transplantation is a valid therapeutic option for patients with IgA nephropathy.

Keywords

Galactosylation · Renal insufficiency · Platelet-derived growth factor · ACE blocker · Mesangial proliferation

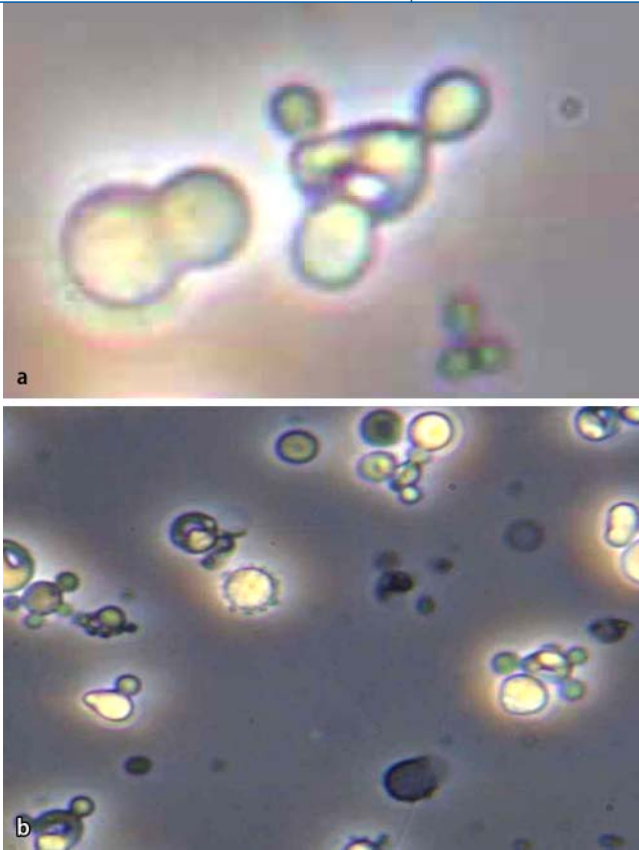


Abb. 1a, b Akanthozyten im Mittelstrahlurin. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Ruth Russi, Urinlabor, Nephrologie, Universitätsspital Zürich)

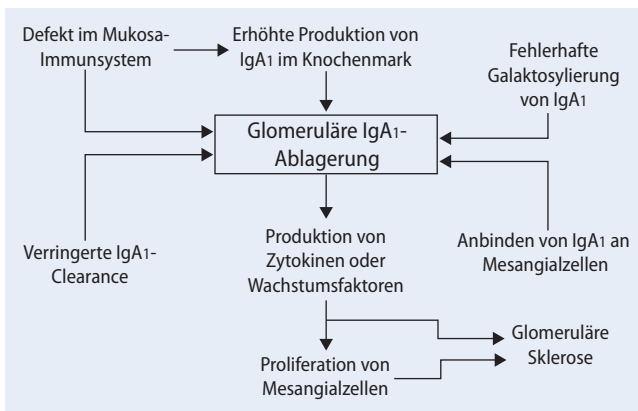


Abb. 2 Mögliche pathogenetische Mechanismen für glomeruläre Ablagerung von IgA. (Mod. nach [3])

aufweist. Dieser vermutet IgA₁-Rezeptor aus Mesangialzellen bleibt noch zu charakterisieren. Die mangelnde Galaktosylierung von IgA₁ führt zudem zu einer vermehrten Aktivierung von Komplement. Aus den genannten Störungen resultiert letztlich eine Proliferation der Mesangialzellen. Ein weiterer Mechanismus, der zu vermehrter Ablagerung von IgA₁ im Mesangium führt, ist dadurch bedingt, dass dessen Clearance in der Leber (z. B. bei Zirrhose) bei Patienten mit IgAN verringert ist. Der Asialoglykoprotein-Rezeptor in der Leber ist der hauptsächliche Ort für den IgA-Abbau. Auch die genaue Rolle dieses Rezeptors bleibt noch zu definieren.

Neben der sporadischen IgAN gibt es auch genetisch bedingte familiäre Formen, die in der Regel mit einer schlechteren Prognose bezüglich der Nierenfunktion einhergehen. Der Gendefekt in der Genregion auf Chromosom 6q22–23 ist bei etwa 50% aller betroffenen Patienten für die Entstehung der IgAN verantwortlich [7].

Assoziation mit anderen Erkrankungen

Neben der am häufigsten vorkommenden idiopathisch bedingten primären IgAN mit ausschließlich renalem Befall werden auch sekundäre Formen mit Begleiter-

krankungen unterschieden. Ob diese Assoziation auf einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus zurückzuführen ist, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelt, ist bislang ungeklärt. Sekundäre Formen wurden beschrieben im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen (vor allem alkoholinduziert), Zöliakie, „minimal-change“ Glomerulonephritis; seltener mit der ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew), der Dermatitis herpetiformis und viralen Infektionen (Hepatitis B, HIV; [4]; **Tab. 2**).

Abzugrenzen ist schließlich die Purpura Schönlein-Henoch, bei der eine IgA-vermittelte systemische und meist selbstlimitierende Vaskulitis vorliegt. In der Kindheit ist es die am häufigsten vorkommende Vaskulitis, im Erwachsenenalter ist sie äußerst selten. Charakteristisch ist eine Tetrade: palpable Purpura ohne Thrombozytopenie oder Koagulopathie, Arthritis/Arthralgie, abdominale Beschwerden und Nierenbefall. Die Veränderungen an den Glomeruli bei der IgA-Nephropathie sind von denen bei der Purpura Schönlein-Henoch nicht zu unterscheiden.

Diagnosestellung

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer IgAN ist die Durchführung einer Nierenbiopsie unumgänglich. Das Serum-IgA als serologischer Marker ist weder sensitiv noch spezifisch genug, als dass auf eine invasive Diagnostik zu verzichtet werden könnte. Typische Indikationen zur Biopsie sind ein progredienter Nierenfunktionsverlust und/oder eine Proteinurie von >1 g/Tag.

Eine isolierte renale Mikrohämaturie ohne Proteinurie stellt auch bei höhergradigem Verdacht auf eine IgAN wegen fehlender klinischer bzw. therapeutischer Konsequenzen in der Regel keine Indikation dar (wichtigste Differenzialdiagnose: Syndrom der dünnen Basalmembran: benigne familiäre Mikrohämaturie). In solchen Fällen sind aber regelmäßige Kontrollen (z. B. jährlich) unumgänglich.

Lichtmikroskopische sich typischerweise eine mesangiale Matrix- und Zellvermehrung im Sinne einer mesangio-proliferativen GN (**Abb. 3**). Die Diagnose wird aufgrund des immunhistochemischen und immunfluoreszenzoptischen

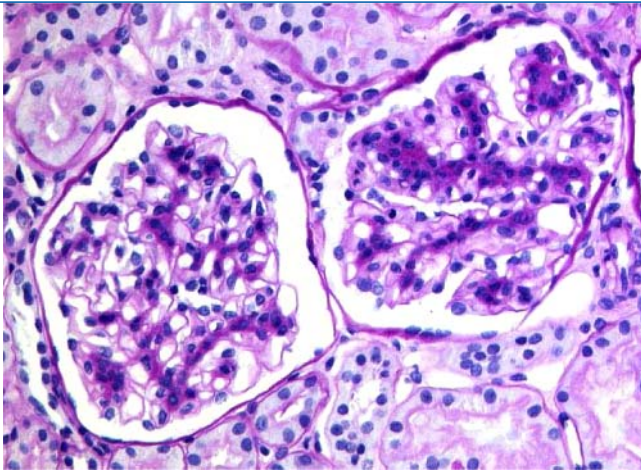


Abb. 3 ▲ Lichtmikroskopie mit typischer mesangialer Vermehrung und Zellproliferation bei einem 14-jährigen Patienten mit IgAN. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Dr. A. Gaspert, Institut für klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich)

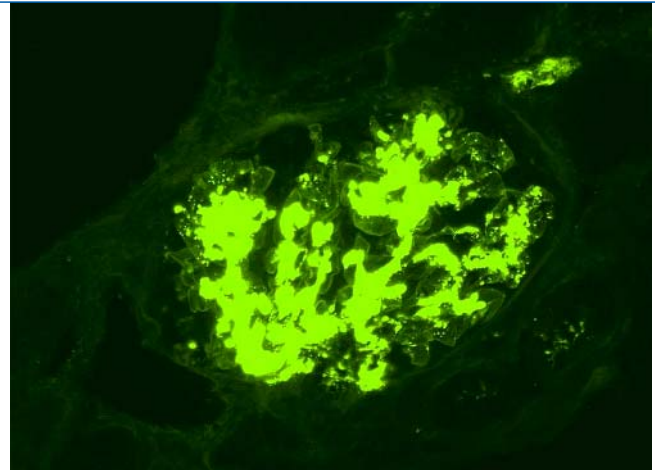


Abb. 4 ▲ Immunfluoreszenz mit typischer mesangialer IgA-Ablagerung bei einem 14-jährigen Patienten mit IgAN. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt Frau Dr. A. Gaspert, Institut für klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich)

Nachweises von IgA-Ablagerungen in den Glomeruli gesichert (■ **Abb. 4**).

► Die Diagnose der IgA-Nephropathie wird durch den immunhistologischen Nachweis glomerulärer IgA-Ablagerungen gesichert

Immunhistologisch wird IgA diffus verteilt im Mesangium nachgewiesen. Dieses muss aber nicht isoliert vorkommen, sondern findet sich oft zusammen mit C3-, IgG- und seltener IgM-Ablagerungen. Interstitielle Veränderungen im Sinne von tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose (renale Vernarbung) haben vor allem prognostischen Stellenwert. In Studien, in denen die Progredienz dieser Erkrankung untersucht wurde, wurde zwar bereits eine Klassifikation verwendet (■ **Tab. 3**), doch eine weltweit anerkannte histologische Klassifikation in Schweregrade gibt es nicht.

Prognose

Der gegenwärtigen Datenlage zufolge entwickeln bis zu 20% aller Patienten innerhalb von 20 Jahren nach Diagnosestellung eine terminale Niereninsuffizienz, 30–50% haben eine arterielle Hypertonie und bis zu 10% eine Proteinurie im nephrotischen Bereich.

Aufgrund der Tatsache, dass viele asymptomatische Patienten nie biopsiert werden, ist die Prognose dieser Erkrankung nicht sicher beurteilbar [3, 4]. Ver-

mutlich kommt es nur in wenigen Fällen (bis zu 23%) zu einer spontanen Remission. In Anbetracht der sehr variablen Verläufe bis hin zu Extremfällen mit rasch progredientem Nierenversagen ist die Identifikation prognostischer Parametern von wertvoller Bedeutung. Hierzu wurde kürzlich ein Scoresystem präsentiert, mit dem sich das Progressionsrisiko der Niereninsuffizienz bei IgAN über einen Zeitraum von 7 Jahren bestimmen lässt [10]. Doch da die Studienpopulation ausschließlich asiatischer Abstammung war, die medikamentöse Therapie nicht berücksichtigt wurde und die histologischen Befunde nicht zeitgleich mit den klinischen Daten erhoben wurden, ist dieses Scoresystem nur bedingt anwendbar. In einer anderen Analyse wurden die Patienten nach Kreatininwert (Grenzwert 150 µmol/l) und Proteine (Grenzwert 1 g/Tag) stratifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 7 Jahren terminal niereninsuffizient zu werden, lag bei 1%, wenn keines der beiden Kriterien erfüllt war, bei 13%, wenn eines der beiden Kriterien erfüllt war, und bei 79% bei Vorliegen beider Kriterien [6].

Die im klinischen Alltag relevanten und auch in der Literatur etablierten Faktoren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, sind steigendes Serumkreatinin, eine persistierende Proteinurie >1 g/Tag und eine ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie. Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und Ausmaß der Hämaturie spielen auch eine Rolle, sind aber eher untergeordnet. Das Ausmaß der tu-

bulointerstitiellen Schädigung und der extrakapillaren Proliferation im Glomerulum (Halbmondbildung) sind prognostisch ungünstig. Bei vielen Patienten mit grenzwertig pathologischen Befunden bleibt die Abschätzung der Prognose schwierig.

Therapeutische Möglichkeiten

Nach Diagnosestellung einer IgAN muss ein therapeutisches Konzept festgelegt werden (■ **Abb. 5**). Es richtet sich primär nach dem Ausmaß der Proteinurie und der Nierenfunktion. Das Ziel besteht darin, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermeiden. Weitgehend Konsens besteht dahingehend, Patienten mit geringgradiger Proteinurie (<1 g/d) und normaler Nierenfunktion (Kreatininclearance >70 ml/min) nicht spezifisch (immunsuppressiv) zu behandeln, sondern nur supportiv. Hierzu gehören eine optimierte Blutdruckeinstellung (Ziel <125/75 mm-Hg) mit einem ACE-Hemmer (wenn notwendig auch höher dosiert, solange die Nierenfunktion nicht oder nur gering eingeschränkt ist), bei Unverträglichkeit mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker, und Nikotinkarenz [10]. Selbst bei guten Ausgangsparametern sind regelmäßige nephrologische Nachuntersuchungen (halbjährlich bis jährlich) unabdingbar.

Bei höhergradiger Proteinurie (>1,5 g/Tag) und guter Nierenfunktion kann in der Regel über 3–6 Monate eine optimierte supportive Therapie mit dem Ziel einer guten Blutdruckkontrolle und einer Pro-

teinurie <0,5 g/Tag angestrebt werden. In Fällen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatininclearance <70 ml/min), einer Proteinurie im nephrotischen Bereich (>3 g/Tag) und allenfalls Proliferationszeichen in der Nierenbiopsie ist eine immunsuppressive Therapie angezeigt. Zuverlässige Daten liegen uns bisher nur zur Therapie mit Glukokortikoiden, Cyclophosphamid und Azathioprin vor.

Glukokortikoid-Monotherapie

In einer italienischen Multicenterstudie [14] wurden Patienten mit einer Kreatini-

nclearance >70 ml/min und einer Proteinurie >1 g/Tag einer Steroidtherapie unterzogen (Prednisolon 1 g/Tag i.v. für 3 Tage zu Beginn der Monate 1, 3 und 5, sowie Prednison 0,5 mg/kg KG jeden 2. Tag für 6 Monate). Nach einer 5-jährigen Beobachtungszeit wiesen 19% der Patienten in der Steroidgruppe und 36% in der Placebogruppe eine Erhöhung des Serumkreatinins um $\geq 50\%$ auf. Doch da der erreichte mittlere Blutdruck bei 135/85 mmHg lag, bleibt die Frage offen, ob nicht eine aggressivere Blutdruckeinstellung und eine Medikation mit ACE-Hemmern die Progression der Niereninsuffizienz in gleicher Weise verlangsamt hätte. Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance <70 ml/min wurde selbst nach 2-jähriger Steroidtherapie keine Progressionsverlangsamung erreicht [11].

Immunsuppressive Kombinationstherapie

In einer britischen Multicenterstudie [1] wurden Patienten mit einem Serumkreatinin >135 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl), jedoch noch unter 270 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) und einem Serumkreatinin-Anstieg von mindestens 15% im vorausgegangenen Jahr mit Prednisolon (initial 40 mg/Tag, reduziert auf 10 mg/Tag nach 2 Jahren) und Cyclophosphamid (1,5 mg/kg KG/Tag für 3 Monate)

sowie Azathioprin (1,5 mg/kg KG/Tag ab Monat 4 bis 24) im Anschluss an die Cyclophosphamid-Behandlung therapiert. In der Kontrollgruppe erfolgte eine antihypertensive Therapie mit einem Zielblutdruck von unter 160/90 mmHg. Nach 5 Jahren waren 38% der Patienten in der Therapiegruppe und 95% in der Kontrollgruppe terminal niereninsuffizient. Die Blutdruckeinstellung war in beiden Gruppen zwar nicht signifikant unterschiedlich (Mitteldruck 105 mmHg), aber deutlich über der empfohlenen Richtgrenze. Daher ergibt sich hier die gleiche Kritik wie an der italienischen Studie.

Zusammenfassend kann pragmatisch empfohlen werden, dass bei Vorliegen einer Proteinurie von mehr als 1 g/Tag und/oder abnehmender Nierenfunktion eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern die Basis jeder Behandlung ist. Es gibt Daten, die am ehesten für eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Typ1-Rezeptorantagonisten sprechen [14]. Der additive Effekt bewirkt eine zusätzliche Verbesserung der Blutdruckeinstellung und der Proteinurie im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Die kombinierte Anwendung ist aber bisher nicht mit einer Verbesserung der Nierenfunktion verbunden. Wenn unter dieser Therapie keine Verbesserung der Proteinurie erzielt wird, muss eine immunsuppressive Therapie erwogen werden (Steroid-Monotherapie bei normaler Nierenfunktion oder Kombinationstherapie bei leicht bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion; s. oben).

Cyclosporin hat sich bisher noch nicht als wirksame therapeutische Option bei der IgAN erwiesen, obschon es einzelne Fallbeschreibungen bei Kindern mit nephrotischen Syndrom und Purpura Schönlein-Henoch gibt [17].

Sirolimus als eine mögliche therapeutische Alternative bei IgAN wurde bisher noch nicht untersucht.

Alternative Optionen

Fischöl ist eine Therapieoption bei IgAN mit Proteinurie von >1 g/Tag. Eine Metaanalyse ergab jedoch keinen signifikant positiven Effekt [2].

Tab. 2 Mit der IgAN assoziierte Erkrankungen

Leberzirrhose (äthyltoxisch bedingt)
Zöliakie (Glutenenteropathie)
„Minimal change“ Glomerulonephritis
Seltener
Membranöse Glomerulopathie
HIV
Hepatitis B
Wegener-Granulomatose
Dermatitis herpetiformis
Seronegative Arthritis, ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew)
Neoplasien: kleinzelliges Karzinom der Lunge, Mycosis fungoides
Miliartuberkulose
Purpura Schönlein-Henoch

Tab. 3 Kriterien für die histologische Einteilung der IgAN

Grad	Glomeruläre Befunde	Interstitielle und vaskuläre Befunde
I	Diskrete mesangiale Zellproliferation und vermehrte Matrix Keine Glomerulosklerose, Halbmondbildung oder Adhäsionen an der Bowman-Kapsel	Keine auffallenden interstitiellen, tubulären vorhanden
II	Diskrete mesangiale Zellproliferation und vermehrte Matrix Glomerulosklerose, Halbmondbildung oder Adhäsionen an der Bowman-Kapsel in <10% aller biopsierten Glomeruli	Wie Grad I
III	Moderate diffuse mesangiale Zellproliferation und vermehrte Matrix Glomerulosklerose, Halbmondbildung oder Adhäsionen an der Bowman-Kapsel in 10–30% aller biopsierten Glomeruli	Geringgradige zelluläre Infiltration interstitiell, außer in sklerotierten Glomeruli. Leichte tubuläre Atrophie, milde vaskuläre Sklerose
IV	Schwere diffuse mesangiale Zellproliferation und vermehrte Matrix Glomerulosklerose, Halbmondbildung oder Adhäsionen an der Bowman-Kapsel in >30% aller biopsierten Glomeruli. Die Sklerose betrifft >50% aller Glomeruli. Glomeruli mit kompensatorischer Hypertrophie. Hauptmerkmal ist die Skleroserate	Interstitielle zelluläre Infiltration, tubuläre Atrophie und Fibrose. Teils auch arterioläre Gefäßwandhyperplasie oder -degeneration

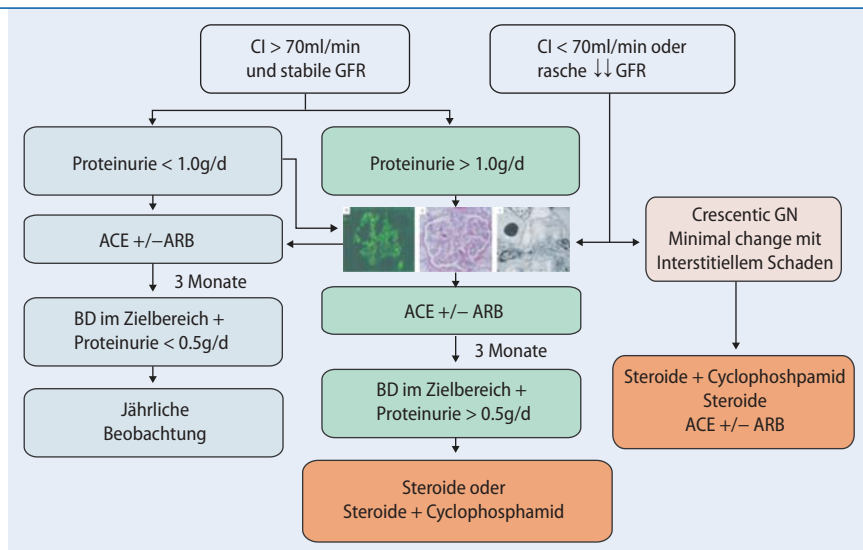


Abb. 5 ▲ Therapeutisches Vorgehen bei Erstdiagnose einer IgAN (nach Laville M. und Alamartine E. NDT, 2004)

Nierentransplantation

Die Nierentransplantation gilt als Behandlung der Wahl für jene Patienten, die an einer terminalen IgAN leiden. Bei bis zu 20–60% der Patienten kommt es nach durchschnittlich 5 Jahren zu einem Rezidiv der IgAN im Transplantat. In der Folge nimmt die Transplantatfunktion ab, bei bis zu 15% der Patienten ist der Verlust der Transplantatfunktion die Folge. Hieraus ist aber keine Kontraindikation für eine Transplantation abzuleiten.

Neue therapeutische Ansätze

Unter den gegenwärtigen neuen therapeutischen Ansätzen ist vor allem der spezifische Antagonismus des „platelet-derived growth factor“ (PDGF) hervorzuheben [5]. Dabei handelt es sich um einen spezifischen Antagonismus des PDGF, welcher in den mesangialen Zellen gebildet wird und dessen Rezeptoren bei glomerulären Erkrankungen überexprimiert sind. In einem experimentellen Nephritismodell hat dieser antagonisierende Effekt eine Reduktion der mesangialen Proliferation bewirkt. Weitere Studien [13] zeigen, dass der proinflammatorische Effekt von Entzündungszellen im Mesangium in einem signifikanten Maß von deren Chemokinrezeptoraktivität abhängt. Es wird vermutet, dass die mesangiale Schädigung durch Hemmung oder Unterexpression der Chemokinrezeptoren vermindert werden kann.

Fazit für die Praxis

Durch das Ausschöpfen aller supportiven Therapiemaßnahmen bestehen heute – selbst bei Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren – gute Chancen, das Fortschreiten einer IgA-Nephropathie zu verlangsamen oder gar zu stoppen. Die konsequente und optimierte Blutdruckeinstellung (Zielwert: <125/75 mmHg), vorzugsweise mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker, ist die wichtigste supportive Therapiemaßnahme. Bei Vorliegen einer höhergradigen Proteinurie und/oder einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion kann eine immunsuppressive Therapie den Verlauf der Erkrankung zusätzlich positiv beeinflussen.

Korrespondierender Autor

Dr. A. Corsenca



Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz
alf.corsenca@usz.ch

Danksagung. Die Abbildungen der Urinsedimente und histologischen Präparate wurden uns freundlicherweise von Frau Ruth Russi (Klinik für Nephrologie, Universitätsspital, Zürich), bzw. von Frau Dr. Ariana Gaspert (Institut für klinische Pathologie, Universitätsspital, Zürich) zur Verfügung gestellt.

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

- Ballardie FW et al. (2002) Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13: 142–148
- Dillon JJ et al. (1997) Fish oil therapy for IgA nephropathy: efficacy and interstudy variability. *J Am Soc Nephrol* 8: 1739–1744
- Donadio JV, Grande JP et al. (2002) IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347: 738–748
- Floege J, Feehally J et al. (2000) IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 11: 2395–2403
- Floege J et al. (1999) Novel approach to specific growth factor inhibition in vivo: antagonism of platelet-derived growth factor in glomerulonephritis by aptamers. *Am J Pathol* 154: 169–179
- Frimat L et al. (1997) IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2569–2575
- Gharavi AG et al. (2000) IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22 – 23. *Nat Genet* 26(3): 354–357
- Herbert LA et al. (2001) Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 59: 1211–1226
- lbels LS, Gyory AZ et al. (1994) IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73: 79–102
- Kenji W et al. (2006) A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2800–2808
- Kobayashi Y et al. (1996) Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy: A 10-year follow-up study. *Nephron* 72: 237–242
- Nakao N et al. (2004) Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: a COOPERATE-ABP substudy. *Am J Nephrol* 24 (5): 543–548
- Panzer U et al. (2005) The chemokine receptor 5 Δ32 mutation is associated with increased renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 67(1): 75–81
- Pozzi C et al. (1999) Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 883–887
- Rasche FM, Schwarz A et al. (1999) Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 51: 147–152
- Schena FP et al. (1990) A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 89: 209–215
- Shin JI, Park JM et al. (2005) Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20: 1093–1097
- Szeto CC et al. (2001) The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 110(6): 434–437